

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE

N° 71

**LES TRAITEMENTS ACTUELS
DE LA
TRYPANOSOMIASE A GAMBIENSE**

THESE

Présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté de Médecine de Montpellier

le 12 Mars 1944

PAR

ROGER D'HAUSSY

MÉDECIN AUXILIAIRE DES TROUPES COLONIALES
LAURÉAT DE LA FACULTÉ DE MONTPELLIER

né le 15 Septembre 1918, à Toucy (Yonne)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

<i>Examinateurs de la Thèse</i>	{	MM. JANBON, professeur, président.	{	<i>Assesseurs</i>
		PUECH, professeur.		
		HARANT, agrégé.		
		D ^r LAFON, chargé d'agrégation.		

IMPRIMERIE DE LA PRESSE
3, rue Jardin-Martel, 3
MONTPELLIER

—
1944

D'HAUSSY (Roger). -

Les traitements actuels de la
trypanosomiase à gambiense. —
Montpellier, impr. de la Presse,
1944, in-8°, 56 pp.

(Thèse médecine, Montpellier,
1944, n° 71).

D'HAUSSY (Roger). -

Les traitements actuels de la
trypanosomiase à gambiense. —
Montpellier, impr. de la Presse,
1944, in 8°, 56 pp.

(Thèse médecine, Montpellier,
1944, n° 71).

D'HAUSSY (Roger). -

Les traitements actuels de la
trypanosomiase à gambiense. —
Montpellier, impr. de la Presse,
1944, in 8°, 56 pp.

(Thèse médecine, Montpellier,
1944, n° 71).

D'HAUSSY (Roger). -

Les traitements actuels de la
trypanosomiase à gambiense. —
Montpellier, impr. de la Presse,
1944, in 8°, 56 pp.

(Thèse médecine, Montpellier,
1944, n° 71).

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE

N° 71

**LES TRAITEMENTS ACTUELS
DE LA
TRYPANOSOMIASE A GAMBIENSE**

THESE

Présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté de Médecine de Montpellier

le 12 Mars 1944

PAR

ROGER D'HAUSSY

MÉDECIN AUXILIAIRE DES TROUPES COLONIALES

né le 15 Septembre 1918, à Toucy (Yonne)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

<i>Examineurs de la Thèse</i>	MM. JANBON, <i>professeur, président.</i>	<i>Assesseurs</i>
	PUECH, <i>professeur.</i>	
	HARANT, <i>agrégé.</i>	
	D ^r LAFON, <i>chargé d'agrégation.</i>	

IMPRIMERIE DE LA PRESSE
3, rue Jardin-Martel, 3
MONTPELLIER

1944

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Professeurs

Chaires :

MM.

Anatomie	J. DELMAS.
Histologie	TURCHINI.
Physiologie	HEDON.
Chimie biologique médicale et toxicologie	CRISTOL.
Physique médicale	PECH.
Anatomie pathologique et médecine expérimentale	BAUMEL.
Microbiologie	LISBONNE.
Pathologie et thérapeutique générales	PAGES.
Thérapeutique et matière médicale	JANBON.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	PUECH.
Hygiène	CARRIEU.
Médecine légale et médecine sociale	VIDAL.
Pathologie médicale et clinique propédeutique	BOULET.
Clinique médicale	L. RIMBAUD.
	GIRAUD, doyen.
Clinique chirurgicale	MASSABUAU, ass.
	LAPEYRE.
Clinique obstétricale	P. DELMAS.
Clinique des maladies mentales et nerveuses	EUZIERE, doy. hon.
Clin. des malad. des enfants et hyg. du 1er âge	BOUDET.
Clinique de dermato-syphiligraphie	MARGAROT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	ETIENNE.
Clinique des maladies des voies urinaires	JEANBRAU.
Clinique gynécologique	N...
Clinique ophtalmologique	DEJEAN.
Clinique d'oto-rhino-lar. et chir. maxillo-faciale	TERRACOL.

Charges de cours :

Anatomie	LAUX.
Histologie	GRANEL.
Radiologie	LAMARQUE.
Propédeutique chirurgicale	AIMES.

Professeurs honoraires

MM. BERTIN-SANS, CABANNES,
GALAVIEILLE, VIRES, BOSC, VILLARD, GRYNFELTT, RICHE.

Chargés d'enseignements complémentaires

MM.	MM.
Chimie MONNIER, agrégé.	Clinique de la
Microbiologie . . . CARRERE, agrégé.	tuberculose . . . VIDAL, professeur.
Hist. nat. méd. HARANT, agrégé.	Pathologie chir.. MOURGUE-
Pharmacologie . . . HARANT, agrégé.	MOLINES, agr.
Pathologie méd. BOUCOMONT, agr.	— — — TRUC, agrégé.
— — — BERT, agrégé.	Chir. expérim. . . GUIBAL, agrégé.
Propédeut. méd. P. RIMBAUD, agr.	Médecine opér... ROUX, agrégé.
Clin. interne . . . PUECH, professeur.	Accouchements . CADERAS
Clin. des mal. contagieuses . . . JANBON, profes.	DE KERLEAU, agr.
	Stomatologie . . HOUPERT, docteur en médecine.

Agrégés en exercice

MM.	MM.
Médecine	MOURGUE-
— BOUCOMONT.	MOLINES.
— BERT.	— GUIBAL.
— LAFON, ch. d'agr.	— ROUX.
Chimie MONNIER.	Urologie TRUC.
Bactériologie . . . CARRERE.	Accouchements . CADERAS
Hist. nat. méd. HARANT.	DE KERLEAU.



A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

A MA FEMME

A MON FILS

A TOUS LES MIENS

A MES CAMARADES DE LA PROMOTION BROUSSAIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR JANBON
PROFESSEUR DE THERAPEUTIQUE

*qui nous a fait l'honneur d'accepter la
présidence de notre thèse.*

A MONSIEUR LE MEDECIN EN CHEF
DE 2^e CLASSE BLANC
PROFESSEUR DE PATHOLOGIE EXOTIQUE A L'ECOLE DU PHARO

*qui nous a inspiré le sujet de cette
thèse.*

A MONSIEUR LE MEDECIN-INSPECTEUR MERCIER
DIRECTEUR DE L'ECOLE D'APPLICATION
DU SERVICE DE SANTÉ DES TROUPES COLONIALES
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
CROIX DE GUERRE 1914-1918
CROIX DE GUERRE 1939-1940

LES TRAITEMENTS ACTUELS DE LA TRYPANOSOMIASÉ A GAMBIENSE

INTRODUCTION

Le but que nous nous sommes proposé en entreprenant ce travail est d'essayer de montrer, au moment où apparaissent de nouveaux composés chimiothérapiques qui semblent doués d'une grande activité, quels sont les traitements de la trypanosomiasé à gambiense qui ont résisté à l'épreuve du temps, et ce qu'on peut attendre d'eux.

Le plan suivit sera le suivant:

PREMIÈRE PARTIE. — *Des généralités*

CHAPITRE I. — *Notions fondamentales d'histoire et de géographie de la trypanosomiasé humaine, son importance dans la démographie africaine.*

CHAPITRE II. — *Quelques notions de clinique et de pathogénie permettant de comprendre le traitement.*

DEUXIÈME PARTIE. — *Le Traitement*

CHAPITRE I. — *Les médicaments de la trypanosomiase.*

Les colorants.

Les arsenicaux.

L'émétique.

Le moranyl.

Les corps à l'étude.

CHAPITRE II. — *L'application du traitement.*

Les formules. Les résultats.

L'application pratique du traitement.

Conclusion.

PREMIERE PARTIE

CHAPITRE PREMIER

HISTOIRE. — GEOGRAPHIE IMPORTANCE DEMOGRAPHIQUE DE LA TRYPANOSOMIASE

La maladie du sommeil, protozoose intertropicale due à *Trypanosoma Gambiense* ou *Rhodésienne*, transmise d'homme à homme par une glossine, se manifestant cliniquement après une période d'invasion hémolympatique par une méningo-encéphalite d'évolution mortelle, est connue depuis fort longtemps.

Un manuscrit arabe, du ^{xiv}^e siècle, cité par Manteufel et Tauté, dans *Handbuche der Pathogenen Mikroorganism*, nous décrit l'état d'un chef africain atteint de maladie du sommeil: « Le malade était continuellement dans l'inconscience du sommeil, à tel point qu'on pouvait à peine l'éveiller pour de courts instants. Sa maladie dura environ deux ans et il mourut en l'an 75 (1373 de notre ère) ».

La première description médicale en fut donnée en 1734, par John Atkins, sous le nom de *The Sleeping distemper*.

Dutton, en 1901, reconnut, dans les vermicules vus quelques mois plus tôt par Forde dans le sang d'un marin naviguant sur la Gambie, des trypanosomes. Il en fit la description et leur donna le nom de *Trypanosoma Gambiense*. Castellani, en 1903, découvrit dans le L. C. R. des noirs de l'Ouganda des trypanosomes qu'il appela *Trypanosoma Ugandense*, et l'on décrivit alors :

- La fièvre de Gambie à trypanosome Gambiense de Forde Dutton;
- La maladie du sommeil à trypanosome ugandense.

Mais l'étude clinique et expérimentale montra bientôt qu'il ne s'agissait que de deux stades d'une même affection et l'identité complète de *trypanosoma gambiense* et *ugandense*.

Il est d'ailleurs remarquable que toutes les trypanosomiasés humaines et animales évoluent en trois stades :

- Pullulation locale;
- Invasion septicémique;
- Localisation sur un système très différencié qui, pour le *T. gambiense* et le *T. Cruzi* de la maladie Chagas, est le système nerveux.

Enfin, en 1903, Bruce et Nabarro montrèrent le rôle de *Glossina palpalis* dans la transmission de *T. gambiense* à l'homme.

La trypanosomiasé africaine est « rivée à la terre d'Afrique qui en est le berceau », son aire de répartition étant intimement liée à celui des glossinés.

Un coup d'œil jeté sur une carte nous montre un bloc endémo-épidémiologique central, correspondant au bassin du Congo et de ses affluents, s'étendant sur les provinces anglaises de l'Ouganda et du Kénia, le Congo Belge et l'Afrique Equatoriale Française. De ce bloc partent des prolongements vers le Nord et le Sud :

Au Nord-Est, vers le Soudan Anglo-Egyptien.

Au Nord-Ouest, un très important prolongement intéresse essentiellement l'Afrique Occidentale Française et aussi la Guinée Portugaise, les colonies anglaises de Nigéria, Gold Coast Sierra Leone et Gambie, et enfin la République de Nigéria.

Au Sud-Est, le Tanganika, l'Afrique Orientale Portugaise, et, au Sud-Ouest, l'Angola, sont intéressés par le prolongement austral.

Au total, les limites extrêmes de l'endémo-épidémie trypanosomique sont: le 15° degré de latitude Nord, le Tropique du Capricorne et le 40° degré de longitude Est.

Quelques chiffres se rapportant exclusivement aux colonies françaises ou sous mandat français (Togo, Caméroun) donneront une idée de l'importance de la trypanosomiasse africaine à Gambiense.

Pour l'A. E. F., nous n'avons que les chiffres déjà anciens de Ledentu et Peltier, pour l'année 1934 (Anna. Méd. et Pharm. Colon., 1936).

Sur 1.440.676 indigènes visités au Gabon, Moyen-Congo, Oubangi, Chari et Tchad, il a été revu et traité 42.508 anciens sommeilleux et dépisté 13.368, soit, au total, 55.876 someilleux et une atteinte de 3,8 % des sujets examinés.

Pour l'A. O. F., le Togo et le Caméroun, nous avons les chiffres de 1939, in Etat sanitaire de l'Empire Française en 1939, de Le Gall.

Au Cameroun, sur 700.583 sujets examinés, il a été revu 84.403 anciens sommeilleux, dont 1.443 encore porteurs de parasites, et dépisté 2.473 nouveaux trypanosés, soit une atteinte de 1,3 % des sujets examinés.

Au Togo, sur 218.908 indigènes visités, il a été revu 30.977 et dépisté 1.969 nouveaux sommeilleux, soit une atteinte de 15 % des sujets examinés.

Enfin, en A.O.F., sur 1.008.132 indigènes visités, on dé-
cèle 46.185 anciens sommeilleux et 18.876 nouveaux, soit
6,4 % des sujets examinés.

La valeur de ces chiffres ne donne d'ailleurs qu'une idée
relative de la question, ils demanderaient à être confronté
au chiffre de la population totale à la même époque, chiffre
que nous n'avons pu nous procurer.

Au point de vue démographique, la trypanosomiase reste
encore une des causes principales de morbidité, de morta-
lité et d'hypo-natalité en Afrique Noire.

D'après Jamot, « dans certains foyers épidémiques excep-
tionnellement virulent d'A. E. F., la maladie peut tuer en
un an jusqu'à 70 % du nombre total des malades non trai-
tés. Dans les zones d'endémies, où la mortalité est la plus
faible, elle ne semble pas dépasser 25 à 30 %... »

L'évolution spontanée de la trypanosomiase vers la mort
se fait, selon la virulence, en un an et demi à quatre ans.
L'influence du traitement sur cette mortalité est énorme,
puisque la mortalité annuelle dans la région la plus con-
taminée du Cameroun est descendue, par un traitement à
l'atoxyl et à la tryparsamide, à 6,4 %. L'influence sur la
natalité est également considérable. Aubert nous montre
que si une femme enceinte est atteinte, elle avorte ou accou-
che prématurément si elle n'est pas soignée; si elle est soi-
gnée trop tard et si elle accouche à terme, le nouveau-né
meurt prématurément.

Jamot, au Cameroun, montre que dans les régions très
contaminées, en 1926-1927, tribus Yambassa et Bafia, on
note 3.642 décès contre 2.241 naissance. Après deux ans
de traitement énergique, on trouvait dans ces mêmes tribus
3.271 décès et 3.514 naissances, soit un excédent de 243
naissances sur les décès.

Ces quelques considérations nous montrent l'influence que peut avoir le traitement sur la démographie du continent noir, et si nous ne possédons pas encore la *Therapia sterilisans magna*, nous avons à notre disposition des moyens puissants, dont il faut savoir user suivant les cas.

CHAPITRE II

CLINIQUE

Schématiquement, l'évolution de la trypanosomiase à gambiense comprend, après une incubation muette de huit à dix jours, une phase d'invasion hémolymphatique de l'organisme, se manifestant cliniquement par un syndrome septicémique, signant une atteinte de l'organisme avec réponse du système réticulo-endothélial. A cette période fait suite la localisation du trypanosome au système nerveux.

Celle-ci débute par une méningo-vascularite, quasi latente au point de vue clinique, mais que met bien en évidence les modifications du L. C. R., examen capital en matière de dépistage et de traitement de la trypanosomiase. Elle est suivie, suivant l'opinion classique, d'une méningo-encéphalite, d'une richesse séméiologique inouïe, due à l'atteinte diffuse du névraxe.

Gallais, cependant, dans une hypothèse séduisante et hardie, fait de cette atteinte nerveuse le prototype des encéphalites végétatives.

Il ne faut cependant jamais perdre de vue que la trypanosomiase, ainsi que l'a fort justement dit Marcel Léger, est « une maladie capricieuse dans son évolution et varia-

ble dans ses manifestations ». Aussi ne peut-on assigner ni une durée précise, ni une séméiologie rigide à ces diverses périodes d'invasion et d'état.

1° Période de septicémie hémolymphatique

On peut distinguer des signes généraux : fièvre, asthénie, amaigrissement et des signes viscéraux divers.

Signes généraux :

La fièvre d'invasion est caractérisée par sa rémittence et évolue en trois ou quatre poussées successives, d'intensité et de durée décroissante; elle semble due à des crises trypanolytiques sous l'influence des anticorps sanguins. Une période plus avancée présente un état subfébrile avec des poussées plus prolongées et très irrégulières.

L'asthénie, précoce et progressive, est accompagnée d'un amaigrissement constant et important, conduisant le sujet, à la période terminale, à un état de cachexie extrême.

Signes viscéraux :

Le syndrome d'adéno-spléno-hépatomégalie. — C'est une réponse du système réticulo-endothélial à l'agression trypanosomique.

L'hépatosplénomégalie est précoce et variable.

L'adénomégalie précoce, signe cardinal de l'affection, frappe toutes les territoires ganglionnaires. Chez l'indigène, l'adénomégalie cervicale est cliniquement la plus importante. Les ganglions sont mous, mobiles, indolents, sans périadénite.

Manifestations cutanées :

Les trypanides, surtout visibles chez l'Européen, sont des érythèmes de morphologie très diverses, siégeant surtout sur le tronc, apparaissant à n'importe quelle période de la maladie et disparaissant sans laisser de traces; elles sont dues, pour Darre, à une réaction inflammatoire intense, provoquée par la présence des parasites dans le réseau capillaire du derme. Mott les attribue à des troubles vasomoteurs d'origine nerveuse.

Le prurit peut accompagner les trypanides ou exister seul. Parfois très violent, c'est un symptôme assez constant.

Les œdèmes sont également assez constants. Il faut distinguer les œdèmes précoces, mous, blancs, siégeant surtout à l'angle orbitaire externe, donnant au malade des « traits de Japonais » (Heckenroth), et dans les régions périmoléolaire et prétiibiale, des œdèmes de la méningo-encéphalite de type myœdémateux, résistant indolore, correspondant au Bloated type de Christy; les premiers sans doute d'origine angioneurotique, les seconds, d'origine endocrine.

Manifestations cardi-vasculaires :

Un signe précoce et à peu près constant est la tachycardie qui existe en dehors de toute élévation thermique.

La tension artérielle est le plus souvent abaissée.

Manifestations digestives :

La diarrhée, évoluant toujours sous forme de crises, est très fréquente, parfois dysenteriforme, parfois accompagnée de vomissements.

Manifestations rénales :

L'albuminurie est fréquente, accompagnée parfois d'oligurie et de cylindrurie, elle signe une néphrite aiguë parasitaire, rapidement améliorée par le traitement.

Manifestations nerveuses:

Les troubles du sommeil sont précoces et peuvent exister en dehors de toute modification du L. C. R.; ce sont, avant tout, l'insomnie et quelquefois des crises de sommeil.

Les troubles de la sensibilité sont: la céphalée, due, semble-t-il, à une hypertension du L. C. R.; des algies diverses, surtout rhumatoïdes des articulations et de la colonne vertébrale, douleurs ostéocopes, qui semblent due à l'hyperplasie réactionnelle du réticulum de la moelle osseuse.

L'hyperesthésie profonde, que nous reverrons plus loin, peut être très précoce.

Les troubles psychiques sont excessivement précoces. C'est une irritabilité avec des périodes de dépression psychique, rendant tout effort intellectuel pénible.

2° Période d'atteinte nerveuse

Il faut distinguer:

- un syndrome de trypanosomiase nerveuse latente, uniquement décelable par l'examen du L. C. R.;
- un syndrome de trypanosomiase nerveuse apparente.

1° — Etude du L. C. R.:

L'examen du L. C. R. montre un liquide légèrement hypertendu dans la majorité des cas.

La cytologie peut varier de quelques cellules à plusieurs milliers. Les lymphocytes et les mononucléaires signalent les atteintes méningées, récentes et légères; les plasmocytes les atteintes parenchymateuses. Les cellules morulées de Mott les processus chroniques et profonds.

La chimie montre une hyperalbuminose constante, signalant l'atteinte du parenchyme. C'est le signe essentiel de l'organocité d'une trypanosomiase nerveuse inapparente ou affirmée. (Mestrezat).

II°. — *La trypanosomiase nerveuse :*

Nous serons bref sur ce sujet, particulièrement complexe.

Nous admettons, avec Gallais, que les signes les plus caractéristiques sont dus à une atteinte de la colonne grise périépendimaire et en particulier des parois du III^e ventricule.

Troubles de la régulation hypnique :

Ce qui est typique, en réalité, sont les troubles de la régulation hypnique, allant de l'hypermnie, frappant brusquement un sujet en pleine activité, à l'insomnie nocturne, en passant par les bâillements incoercibles et les accès narcoleptiques.

Troubles de la sensibilité :

Aussi fréquents et significatifs que les troubles de la régulation hypnique, on peut distinguer :

— La céphalée précoce et intermittente, durant toute la maladie;

- Le prurit;
- Des paresthésies, des fourmillements, des engourdissements, allant jusqu'aux crampes musculaires violentes;
- L'hyperesthésie profonde, parfaitement décrite dans l'observation de Kerandel: « la crainte de me faire mal en me heurtant était devenue une véritable obsession
- Gallais, niant l'atteinte des tronc nerveux périphériques, en fait un syndrome thalamique et l'identifie à l'hyperpathie de Head.

Troubles de la motilité :

Il y a surtout des mouvements anormaux: parasitisme mimique, tremblement généralisé, myoclonies, mouvements choréïques.

Les troubles du tonus sont réels: hypotonie, passivité, conditionnant l'asynergie et l'incoordination.

Dérèglement des synergies endocriniennes :

Dans la sphère génitale, impuissance et frigidité chez l'homme.

Aménorrhée, interruption de grossesse et régression des organes sexuels et des seins chez la femme.

L'œdème myxœdémateux est de même origine.

La tachycardie, et les crises de diarrhée profuse, dues à une modification du péristaltisme intestinal, semblent aussi d'origine centrale.

Les troubles psychiques habituels:

Il y a un déséquilibre affectif et moral, un malaise indéfinissable; le malade a « l'angoisse de l'anéantissement profond qui l'obsède ».

Cette instabilité psychique a deux pôles :

A l'un, les malades sont muets, immobiles, taciturnes, engourdis ; à l'autre, euphoriques, actifs désordonnés et incohérents.

Suivant la prédominance de l'une ou l'autre de ces tendances, le sujet évoluera, soit vers un syndrome de confusion mentale, soit vers un délire maniaque, conduisant à des actes délictueux.

Diagnostic :

Le diagnostic se fait par la recherche du parasite :

— Dans le sang, à l'état frais ou après triple centrifugation ;

— Dans la lymphe ;

— Dans le liquide céphalo-rachidien, dont il faut étudier aussi la cytologie et la chimie.

Le traitement varie suivant que le malade est :

1° En première période :

Trypanosome dans le sang et la lymphe. L. C. R. normal.

2° En deuxième période :

L. C. R. présentant plus de cinq cellules, de l'hyperalbuminose avec parfois présence de trypanosomes. Les trypanosomes peuvent être présents ou absents du sang et de la lymphe.

DEUXIEME PARTIE

CHAPITRE PREMIER

LES MEDICAMENTS DE LA TRYPANOSOMIASE

Les médicaments de la trypanosomiase à Gambiense sont nombreux, car les trypanosomes ont été et restent un matériel de choix dans l'expérimentation chimiothérapique.

Les trypanosomes inoculés à la souris amènent la mort de cet animal dans les délais courts et invariables.

L'étude des trypanosomes dans le sang est facile. Sous l'action du traitement, on les voit s'immobiliser et perdre la régularité de leur contour; puis, le corps s'arrondit, des vacuoles apparaissent dans le cytoplasma qui se fragmente.

Les corps utilisés pratiquement en chimiothérapie anti-trypanosique peuvent se diviser en trois groupes:

- les arsenicaux;
- les colorants et leur dérivé: le moranyl;
- les diamidines.

LES ARSENICAUX

C'est Lingard qui, empiriquement, utilisa, le premier, en 1893, l'acide arsénieux dans les trypanosomiasés animales.

Erlich, en 1905, reprend l'étude systématique des composés arsenicaux organiques et montre l'action trypanocide de l'atoxyl, ou tripoxyl, ou acide p. amino-phénylarsinique.

En 1919, Jacobs et Heidelberger, de l'Institut Rockefeller, préparent l'acide paraglycinamido-phénylarsinique ou tryparsamide, corps particulièrement actif à la deuxième période de la trypanosomiasé.

Un peu plus tard, Fourneau, par acétylation de la fonction aminée de l'atoxyl, abaisse la toxicité de ce corps, renforce son activité trypanocide et obtient ainsi l'acide acétylamino-oxyphénylarsinique, ou 270 F. ou orsanine.

Enfin, dans ces dernières années, Friedheim, remarquant que les acides aromatiques doués d'une action trypanocide contenaient soit une fonction basique, représentée dans l'atoxyl et l'orsanine par un N extranucléaire $R-NH^2$, soit une fonction faiblement acide dans les amides du type $RCH^2 CONH^2$ (tryparsamide), fit la synthèse d'une série de substances accumulant les azotes intra et extranucléaires. Un de ces corps, le 24 diamidine 6 (arséno-anilino) triazine, ou acide triazine arsinique, est particulièrement actif.

LES COLORANTS

Erlich et Shiga, en 1904, avant d'entreprendre l'étude systématique des arsenicaux, montre qu'une substance colorante, le trypanorouge, peut tuer les parasites sans tuer l'animal: c'est là le fait initial de la chimiothérapie.

Nicolle et Mesnil continuèrent l'étude de ces matières colorantes et montrèrent l'activité du trypanoblu et de l'afridol violet, qui n'ont pas été retenus dans la chimiothérapie de la maladie du sommeil.

Cependant, en Allemagne, divers chercheurs, sous la direction de Heymann, découvrirent une urée complexe de structure voisine de l'afridol violet, qui fut lancée par la firme Bayer, sous le nom de germanine ou 205B. La formule en ayant été conservée secrète, Fourneau et ses collaborateurs la redécouvrirent, en France, sous le nom de Moranyl ou 309F.

LES DIAMIDINES

Le point de départ qui permit leur découverte fut la notion que les trypanosomes nécessitent beaucoup de glucose pour leur croissance. D'où l'on déduisit que les substances hypoglycémiantes devaient *in vivo* empêcher leur croissance et leur multiplication. Et, en fait, la synthalin hypoglycémiant se montra très active contre la trypanosomiase du rat; cependant, cette propriété persiste *in vitro* et, par contre, l'insuline n'a aucune action trypanocide ni *in vivo* ni *in vitro*.

La synthalin étant formée de deux groupes guanidine, reliés par une longue chaîne alkylène, on rechercha systématiquement l'action trypanocide des composés organiques de structure analogue et, en particulier, des diamidines aromatiques. On vit ainsi qu'un certain nombre de ces substances, et surtout le 4-4' diamidinostilbène, était très actif chez les souris infectées à *T. Rhodesiense*. Ces diamidines se montrèrent également très efficaces dans les leishmanio-

ses. Le peu que l'on sait, par suite des circonstances, de leur action dans la trypanosomiase humaine, laisse entrevoir de grosses possibilités thérapeutiques, avec une toxicité moindre, ces corps ne possédant pas, dans leur molécule, d'atome d'arsenic.

Les corps que la pratique a retenu dans le traitement de la trypanosomiase sont :

— les arsenicaux : trypoxyl, orsanique sodique, tryparsamide ;

— l'émétique ;

— le moranyl.

Enfin, trois séries de corps sont à l'étude :

— les dérivés de l'éthylène diaminé encore au stade expérimental ;

— les diamidines ;

— l'acide triazine arsinique.

LE TRYPOXYL

Il fut employé pour la première fois dans le traitement de la trypanosomiase humaine par Ayres Kopke, en 1905.

L'action du trypoxyl est rapide dans le sang et la lymphe, où les parasites disparaissent vers la huitième heure, mais pratiquement nulle dans le L. C. R. (Martin et Lebœuf).

Son action se manifeste très rapidement sur l'état général, le malade ressentant une impression de mieux-être dès la première injection. La température, à la première période, baisse, le malade reprend du poids, les phénomènes cutanés disparaissent, l'insomnie, l'excitation et les modifications du caractère de la première période cèdent rapidement, tandis que le délire et les troubles nerveux de la deuxième période résistent au traitement.

En deuxième période, si les altérations du L. C. R. regressent légèrement au début du traitement, cette amélioration ne se maintient pas. Il est contre-indiqué de l'employer à cette deuxième période par crainte d'accident oculaire.

Bon agent de stérilisation hémolympatique, le trypoxyl n'a aucune action sur les phénomènes encéphalo-méningés de la trypanosomiase.

On l'emploie actuellement en solution au $1/10^6$, en injection sous-cutanée abdominale hebdomadaire, à la dose de 0,015 à 0,02 gramme par kilog. de poids, sans dépasser 1 g. 50 par injection, en série de 10 à 12 injections.

Chez l'Européen, fatigué par un séjour colonial ou par la maladie, il faut craindre la première injection qui peut donner un gros choc trypanolytique parfois mortel.

TRYPARSAMIDE

Utilisée par Miss Pearce, au Congo Belge, puis, dès 1922, par Laigret, à l'Institut Pasteur de Brazzaville, c'est encore à l'heure actuelle le seul arsenical classique capable d'agir sur la méningo-encéphalite trypanosomique.

La tryparsamide a deux actions essentielles (Sicé) : d'une part, elle provoque un changement aussi rapide que favorable de l'état général, avec accroissement de la force et augmentation du poids : les grabataires reviennent progressivement à la santé. D'autre part, on a une amélioration plus ou moins rapide des lésions du système nerveux. « Les déments recouvrent la raison ». (Lore et Marty.)

Mais il n'y a pas toujours parallélisme entre les résultats cliniques et l'amélioration de l'état du L. C. R.

Il est des cas où, malgré les fortes doses de tryparsamide, l'affection n'est pas améliorée. Cela semble dû (Lore et Marty) au fait que l'on a employé le médicament trop tôt alors que le L. C. R. n'était pas altéré. Car si la tryparsamide provoque une amélioration clinique manifeste, elle n'est qu'un trypanocide de deuxième plan, et son emploi intempestif en première période peut créer des races arséno-résistantes (Ledentu et Daude). D'où la nécessité d'associer à la tryparsamide un trypanocide énergique et de ne l'employer pratiquement que lorsqu'il y a altération du L. C. R.

On emploie la solution au 1/10^e, préparée extemporanément dans de l'eau distillée.

Les auteurs français l'utilisent à la dose de 2,5 à 4 cg. par kg., sans jamais dépasser 3 g. pour une injection, en série de 10 à 12 injections intra-veineuses hebdomadaires. Sicé et Mercier pensent que, dans les formes sévères, seule une véritable imprégnation permet de préserver des rechutes et d'offrir des garanties durables de retour à la santé. Van den Branden a atteint parfois la dose totale de 200 g. pour une cure.

Chesterman utilise des doses plus élevées en cas de localisation nerveuse, 6 cg. chez l'adulte, 9 cg. chez l'enfant par kilog. de poids, et évalue les résultats avec cette méthode à 50 % de guérisons dans les cas avancés et à 100 % dans les cas de lésions nerveuses au début.

Seuls bénéficient d'une prolongation de traitement ceux qui ont retiré un gros avantage de la première série (Ledentu et Vancel).

ORSANINE SODIQUE

Utilisé pour la première fois en 1925, par Laigret, de l'Institut Pasteur de Brazzaville, l'orsanine est un trypanocide périphérique plus actif que l'atoxyl et agit même dans la deuxième période au début.

Launoy, ayant étalonné expérimentalement l'activité trypanocide des composé arsenicaux, le considère comme deux fois plus actif que l'atoxyl, sur lequel il présente l'avantage de donner un plus petit nombre de rechutes et d'évolutions nerveuses.

Sicé établit ainsi le parallèle entre l'atoxyl, la tryparsamide et l'orsanine, d'après les résultats obtenus à l'Institut Pasteur de Brazzaville:

Atoxyl Tryparsamide Orsanine

1^{re} période hémolymphatique:

Rechutes sanguines ...	15,9 %	19,6 %	3,7 %
Evolutions nerveuses ..	25 %	3,9 %	2,8 %

2^e période nerveuse:

Rechutes sanguines ...	—	4,6 %	3,5 %
Evolutions progressives .	—	16 %	13,1 %
Décès	67 %	8,9 %	14,3 %

Cliniquement, l'orsanine amène une amélioration frappante de l'état général, avec augmentation de poids, retour des forces. Il y a une fonte rapide des ganglions qui ne présentent plus de parasites. Enfin, le L. C. R., s'il n'est pas trop altéré au départ, redevient normal dans environ 70 % des cas.

En solution au 1/10^e hebdomadaire, préparée extemporanément, on l'emploie en injection intraveineuse à des doses croissantes de 0,015 g. à 0,035 g. par kg. de poids, en augmentant de 0,005 g. par injection. La série totale est de 10 à 12 injections.

Bonnet préconise la dose de 0 g. 035 par kg. par injection, Montalieu 0 g. 04 chez des sujets vigoureux et sous surveillance attentive. Il faut arrêter ces fortes doses si le sujet maigrit de plus de 5 kgs. Le traitement sera d'autant plus prudent qu'il y aura des lésions nerveuses.

En cas de vomissement, dédoubler la dose et l'administrer en deux fois, à trois ou quatre jours d'intervalle (Sicé).

MODE D'ACTION DES ARSENICAUX

Les arsenicaux n'agissent pas *in vitro* sur les trypanosomes.

Les expériences de Levaditi et de ses collaborateurs ont montré qu'il doit se former aux dépens des tissus du sujet une toxalbumine arseniée ou trypanotoxyl qui détruit les trypanosomes, mais qui est également toxique pour le sujet parasité. Le glutation semble jouer un rôle important dans la production de cette toxalbumine arseniée.

Les accidents des arsenicaux

Ce peut être:

— *Des troubles digestifs*: Vomissement, surtout avec l'orsanine; diarrhée assez fréquente avec la tryparsamide; aggravée par la présence des vers intestinaux, elle s'arrête si on traite le parasitisme intestinal.

— *Des troubles hépatorénaux*: Subictère ou ictère. Albuminurie avec quelquefois cylindurie. Les malades à forte albuminurie sont prédisposés aux accidents du nerf optique (de Marqueissac).

— *Des troubles cutanés*: Prurit. Eruption phlycténulaire avec érosions des muqueuses, surtout due au traitement par l'atoxyl, cède à l'arrêt du traitement.

— *Des troubles nerveux*: Troubles mentaux et généraux, véritable réaction d'Herxheimer, pouvant conduire au coma et à la mort.

— Réaction méningée, visible à l'examen du L. C. R., compliquant la discussion des résultats du traitement.

— Polynévrites des membres inférieurs.

— Surtout atteinte du nerf optique: soit cécité brutale et pratiquement irréversible, soit troubles oculaires progressifs et curables, précédés par une baisse de l'acuité visuelle, une sensation de brouillard. Cette atteinte du nerf optique ne s'observe pratiquement qu'au stade encéphalo-méningé. D'ailleurs, la trypanosomiase non traitée peut également aboutir à la cécité, d'où une pathogénie mixte toxiparasitaire de cet accident.

Les troubles oculaires sont heureusement influencés par de l'hyposulfite de soude à 20 %, en une série tri-hebdomadaire de vingt injections intraveineuses. Raingard estime à 70 % le nombre de régressions obtenues par l'hyposulfite.

Il faudra toujours rechercher chez un malade en traitement l'héméralopie, signe précoce précédant souvent l'amblyopie, et imposant un examen du fond d'œil qui peut paraître normal ou montrer une papille décolorée.

En cas d'atteinte du nerf optique, il faut cesser l'emploi

des arsenicaux et utiliser des séries successives de Moranyl et d'émétique.

Emétique:

Utilisé pour la première fois par Broden et Rhodain dans la trypanosomiase, on l'emploie actuellement en solution à 1 % dans de l'eau distillée, en injection strictement intraveineuse, quotidienne, à dose croissante de 6 à 12 cg. par jour pour un adulte, ou à raison de 10 cg. par jour, pendant dix jours. La série ne sera reprise qu'après quinze jours de repos.

La disparition rapide en 1/2 à 1 heure du parasite dans le sang périphérique est malheureusement passagère et ne devient définitive que par un traitement de longue haleine (Martin et Lebœuf).

Excellent trypanocide périphérique, l'émétique n'a pas d'action sur la méningo-encéphalite.

On ne l'emploie plus pratiquement qu'en cure associée. La nécessité d'injection intraveineuse quotidienne la rend difficilement utilisable en pratique itinérante.

Les accidents dus à l'émétique sont, en dehors d'une douleur brachiale et du risque d'une escarre si l'injection est mal faite, des vomissements, de rares syncopes et un amaigrissement fréquent.

Moranyl-Germanine:

Urée de la méta-amino-benzyl-paraméthyl-méta-amino-benzol-aminonaphtalène trisulfonate de sodium 4-5-8, le 205B fut employé pour la première fois à Hambourg, en juillet 1921, par Mulhers et Mark.

De coefficient chimiothérapique élevé $C/T = 160$ au lieu

au lieu de 1/10^e environ pour les arsenicaux, il ne donne cependant jamais d'amélioration aussi rapide que l'atoxyl.

Il n'agit sur les trypanosomes du sang et de la lymphe qu'assez lentement, en 24 à 48 heures. Il est, au dire de la plupart des auteurs, de Marqueissac, Low, Manson Bahr, etc., etc., un trypanocide des plus actifs.

Pour de Marqueissac, ce qui en fait une excellente médication, sont les propriétés suivantes :

— stérilisation des individus chez qui les arsenicaux ont échoué ;

— réactivation des arsenicaux en cas d'arséno-résistance ;

— emploi en synergie, permettant aux arsenicaux d'agir à doses subcuratives ;

— atténuation de la virulence du parasite, même avec une faible dose de Moranyl.

On emploie la solution au 1/10^e aux doses progressivement croissantes de 1 cg., 2 cg., 3 cg. par kg., sans dépasser 1 g. 50 pour une injection intraveineuse. On ne fait des séries que de trois à quatre injections, à cause de la lenteur d'élimination. Cependant, certains auteurs ont atteint 15 et même 33 g. (Low, Manson Bahr), pour une série.

L'action du Moranyl, nulle *in vitro*, semble se faire de la façon suivante :

— action directe par fixation sur le trypanosome du groupement sulfonique ;

— exaltation de la phagocytose du S. R. E. sous l'influence du moranyl (von Jancso).

Son administration expose à certains accidents, surtout si les séries sont prolongées :

— Une atteinte rénale, qui va de la simple albuminurie aux graves accidents d'urémie qui peuvent emporter le

malade (Tanon et Jamot), est fréquente, et si elle ne contre-indique par la continuation du traitement dans les cas bénins, elle impose du moins une grande surveillance.

Des vomissements immédiatement après l'injection.

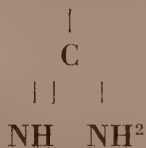
— Une élimination du moranyl par les muqueuses vers la troisième ou quatrième injection. Il faut rechercher la salivation avec coloration violette des lèvres et de la muqueuse gingivale et cesser le traitement lors de son apparition.

— Un accident plus rare est une dermatite prurigineuse caractérisée par des papules se recouvrant de vésicules confluentes et se terminant par une exfoliation étendue de l'épiderme. Elle s'accompagne de lésions des muqueuses, d'atteinte de l'état général et, dans les cas graves, le sujet meurt en anurie et hyperthermie.

LES MÉDICAMENTS A L'ÉTUDE

Les diamidines :

Ce sont des composés chimiques, présentant une double fonction basique amidine. Cette dernière renfermant simultanément les groupes amine et imine portée sur un même atome de carbone.



Etude expérimentale :

Lourié et Yorke, en 1939, font l'étude expérimentale des diverses diamidines sur la souris infectée par *T. Rhodésienne*. Ils montrent que, si les 4.4 diamidino phénoxypropane (782 M B) et pentane (800 M B) sont actives, l'activité maximum revient au 4 4 diamidinostilbène (M B 744). Pour cette dernière, la dose toxique pour une souris de 20 g. est de 1 mg., tandis que la dose curative est de 0,025 mg. à 0,05, soit un coefficient thérapeutique de 30, supérieur à celui des arsenicaux.

Launoy et Lagodski (1940) expérimentent les mêmes composés sur des souris infectées par voie intraveineuse, par *T. Brucei*.

Ils montrent que la dose curative de 100 % est de 0,015 à 0,020 mg. pour une souris 20 g. avec le M B 744, de 0,05 mg. avec les deux autres corps. Les doses toxiques étant de 0,08 mg., le coefficient chimiothérapique de M B 744 est de 1/50^e et de 1/15^e pour M B 782 et M B 800.

La toxicité de ces corps, étudiée par Lourie et Yorke, amène, à la dose de 1 mg. chez la souris de 20 g., de la somnolence, de la dyspnée et des convulsions souvent mortelles. Les petites doses prolongées n'ont aucune action nocive.

Etude clinique:

Les diamidines et surtout le M B 744, ont été utilisées, vers 1940, par Letchie, Harding, Bowesman, dans la trypanosomiase à *Rhodésienne*.

On l'emploie en injections intramusculaires quotidiennes ou hebdomadaires, aux doses de 1,5 mg. par kg de poids et en série de quinze à vingt injections.

Les résultats, dont nous n'avons pu avoir un compte rendu exact, par suite des événements, semblent excellents.

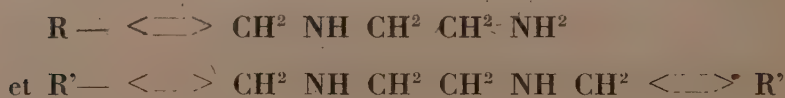
Au point de vue toxicité, chez l'homme, les doses de 0,5 mg à 2 mg par kg. n'entraînent aucun accident.

Les doses plus fortes peuvent amener de la congestion de la face ou de la cyanose, des céphalées, de la tachycardie et parfois des vomissements.

Il n'y a jamais de signes d'irritation rénale.

Les dérivés de l'éthylène diamine

Funke et ses collaborateurs (1943) ont étudié les propriétés trypanocides des diamines provenant de la benzy-lamide, dont les plus actifs ont pour formule générale:



dans lesquels R et R' sont des radicaux hydrocarbonés.

De ces nombreux corps, le plus actif est le 1921 F, dans lequel $R = I - C^3H^7$.

Actif par voie sous-cutanée et par voie buccale, il fait disparaître du sang périphérique le T. Brucei en 16 h. environ, à la dose de 5 mg. pour une souris de 20 g.

La dose toxique étant de 10 mg. pour une souris de 20 g., le coefficient chimiothérapique est estimé par M. Funke comme encore trop faible pour pouvoir être expérimenté chez l'homme.

Cet auteur fait cependant remarquer que:

- 1° La série de ces corps est excessivement étendue;
- 2° La voie orale semble à peu près aussi active que la voie sous-cutanée,

L'acide triazine arsinique:

Friedheim, de Genève, fit la synthèse d'une série de substances cumulant des azotes intra et extranucléaire.

Un corps, qui se présente sous forme d'une poudre blanche, soluble dans l'eau, stable dans les conditions des tropiques, le 2-4 diamidine 6 (arsénoanilino) triazine ou acide triazine arsinique ou 4.289, est expérimentalement huit fois plus actif que la tryparsamide.

Les effets thérapeutiques

Ils ont été mis en évidence sur 76 cas, traités en A.O.F.

1° Action trypanocide:

Les 76 cas traités par voie parentérale ont été négatifs par la première injection et dans la moitié des cas, dans les premières 24 heures. La dose la plus faible arrivant à ce résultat fut de 0,01 g. par kg. Des contrôles, effectués de deux à neuf semaines après la fin du traitement, ne décèlent aucune rechute.

2° Action sur le L. C. R.:

Il y a diminution rapide du nombre des éléments et de l'albumine et disparition des trypanosomes du L. C. R.

3° Action sur les symptômes cliniques:

La céphalée et l'insomnie cèdent dès la première ou deuxième injection, la somnolence et les troubles de la locomotion dès la première semaine. Les signes de la série extra-pyramidale (tremblements, rigidité) sont peu influencés par le traitement,

L'acide triazine arsinique n'a pas l'action remarquable de la tryparsamide sur l'état général.

POSOLOGIE

Le 4.289 peut être utilisé par voie parentérale et par voie orale.

1° Par voie parentérale

a) Malade en première période:

Les doses utilisées ont été de 3 à 5 cg. par kg. de poids, en injections IV ou SC de la solution à 20 % avec un plafond de 2 g. par injection. Série de dix injections.

On laissera autant de jours d'intervalles entre deux injections que la dose contient de centigrammes par kg.

b) Malade en deuxième période:

Commencer par des doses faibles de 1 cg. pour la première, 2 cg. pour la deuxième, 3 cg. par kg. pour la troisième, puis 3 à 4 cg. par kg. pour les suivantes. Les trois premières injections seront sous-cutanées (les suivantes pourront être I. V.). Les injections seront séparées de deux à trois jours et la série totale sera de six à dix injections.

2° Par voie buccale

D'action plus lente, le traitement comporte l'ingestion quotidienne, pendant deux à trois semaines, de 7 à 10 cg. par kg. de poids, avec un plafond de 3 g. pour une dose.

Les incidents observés ont été les suivants :

— soit des troubles gastro-intestinaux : vomissements, coliques, diarrhées, qui ont rétrocedé en une semaine par la suspension du traitement ;

— soit une dermatite arsenicale, guérissant en quinze jours ;

— soit une aggravation des symptômes encéphalitiques, assez semblable à la réaction d'Herxheimer dans la syphilis.

Au total, s'il est encore trop tôt pour juger de la valeur de cette thérapeutique, il semble cependant qu'elle soit douée d'une grande activité.

CHAPITRE II

L'APPLICATION DU TRAITEMENT

L'étude succincte des médicaments de la trypanosomiase nous a montré qu'il n'en existait pas qui agissent à la fois sur les parasites du sang périphériques et sur les lésions du stade encéphaloméningé. Une exception semble cependant devoir être faite pour l'acide triazine arsinique, mais il est encore trop tôt pour en juger.

En outre, l'existence de nombreuses races chimiorésistantes ne permet pas d'être assuré d'un résultat heureux par l'emploi d'un seul médicament dans le cas simple de la trypanosomiase à la période d'invasion.

Aussi a-t-on été amené à employer ces médicaments suivant trois méthodes différentes :

- emploi isolé;
- emploi en association;
- emploi en synergie.

1° MÉDICAMENTS ISOLÉS

Employés aux doses ci-dessus, ils donnent à peu près les résultats suivants:

Atoxyl

D'après les chiffres de l'Institut Pasteur de Brazzaville.

Sujets en première période:

Guérisons.	62,6 %
Rechutes sanguines. . .	16 %
Décès.	13,6 %
Disparition.	7,5 %

Sujets en deuxième période:

Guérisons	0,8 %
Améliorations.	0,4 %
Rechutes guéries par tryparsamide. . .	15 %
Décès	67 %
Disparition.	15 %

Cependant, au Cameroun, Ledentu note, dans deux régions différentes, 26,8 % et 6,2 % de rechutes, et Millous, dans des régions à index de virus en circulation élevé, trouve 40 % de rechutes.

Orsanine

D'après Sicé:

Sujets en première période:

Guérisons après 18 à 24 mois.	57,5 %
Rechutes	2,8 %
Evolution nerveuses ultérieures.	2,8 %
Disparitions.	33 %

Si on ne tient pas compte des disparitions on obtient 85,8 % de guérisons.

Cependant, Ledentu, au Cameroun, signale 27 à 39 % de rechutes sanguines.

Sujets en deuxième période:

Améliorations prolongées, voire définitives.	51,3 %
Rechutes sanguines.	3,5 %
Evolution progressive	13,1 %
Décès.	17,5 %

Tryparsamide

D'après les chiffres de Vaucel et Boisseau, les résultats obtenus après un délai de cinq à six ans, sur les sujets soignés à l'Institut Pasteur de Brazzaville sont les suivants (malades en deuxième période):

Guérisons....	43,1 %
Améliorations.	2,7 %
Rechutes.....	0,5 %
Décès.....	14,7 %
Disparitions..	40,9 % dont les 3/4 en bon état général.

Nous donnons enfin les chiffres empruntés à Vamos, qui permettent de se faire une idée des résultats obtenus dans un centre de brouse.

1° *Malades en première période, traités par l'atoxyl et rarement par l'orsanine :*

Guérisons après 5 ans	57,76 %
Préguéris (guéris depuis 1 à 4 ans).	23,85 %
Echecs.	1,75 %
Décès.	0,90 %

2° Malades en deuxième période, traités par la tryparsamide:

Guérisons après 5 ans	3,46 %
Préguérisons (1 à 4 ans)	42,12 %
Echecs.	19,93 %
Décès.	34,49 %

Moranyl

Il donne environ 70 % de succès en première période (Van den Branden, Van Hoof, Blanchard, Lefrou).

2° MÉDICAMENTS EN ASSOCIATION

De nombreuses associations ont été préconisées.

La plus ancienne est l'association émétique-atoxyl, que l'on peut réaliser soit en faisant suivre une injection d'émétique par une injection d'atoxyl, soit en faisant successivement une série d'émétique et une série d'atoxyl. Cette médication procure des améliorations rapides dans des cas où chaque médicament pris séparément était inactif.

L'association moranyl atoxyl peut se réaliser ainsi:

Le premier jour: moranyl; le troisième jour: atoxyl; le septième jour: moranyl, etc... On fait: deux fois 0 g. 80, deux fois 0 g. 90 et deux fois 1 g. de moranyl, et douze injections d'atoxyl à 0 g. 15 par kg.

Orsanine tryparsamide: on fait six injections intercalées de chaque.

Moranyl-tryparsamide, moranyl-orsanine: trois injections de moranyl puis une série complète de tryparsamide ou d'orsanine.

Ces associations sont les plus courantes. On peut en imaginer bien d'autres.

3° MÉDICAMENTS EN SYNERGIE

Préconisée et expérimentée par Launoy, en 1932, reprise par divers auteurs et en particulier de Marqueissac et Sicé, dans la trypanosomiasse humaine, cette méthode consiste à injecter simultanément deux composés différents, à des doses insuffisantes, pour assurer isolément un résultat.

Sicé et Torresi appliquent cette méthode de la façon suivante:

1° Infection lymphaticosanguine:

Emétique: 0 g. 02 à 0 g. 03, etc...

Trypoxyl: 0 g. 50 à 0 g. 60

pour une injection tous les quatre jours, pendant environ huit semaines.

2° Méningovascularite:

On remplace la trypoxyl par l'orsanine ou la tryparsamide, en raison de 1 g. à 1 g. 50.

3° Méningo-encéphalite:

Synergie moranyl tryparsamide (0,50 de moranyl + 0,80 à 1 g. 5 de tryparsamide).

Après un an de traitement bien conduit en hypnose, on a pratiquement:

— infection lymphaticó-sanguine:

100 % de succès;

— méningo-vascularite:

83,75 % de L. C. R. normal et pas de trypanosomes dans le sang;

— méningo-encéphalite:

55,74 % pas de trypanosomes dans le sang. Légère réaction cellulaire du L. C. R. ;

30,76 % stationnaires ou aggravés;

13,5 % décédés.

On voit que cette méthode donne des résultats voisins de l'absolu dans la première période.

De Marqueissac, dans le cas de malades arrivés à la dernière période, fait une synergie moranyl (0,50), tryparsamide (0,50). Si on note une amélioration, on augmente le moranyl jusqu'à 0,75, la tryparsamide jusqu'à 1 g. 50 à 1 g. 80. Ces injections se feront intraveineuses, tous les quatre, cinq, six jours, suivant les doses, en série de dix injections.

Montalieu, employant des doses fortes, injecte le mélange (0 g. 01 de moranyl + 0,05 tryparsamide) par kg. de poids du sujet, en injections intraveineuses. Il en fait trois hebdomadaires puis poursuit par neuf injections de tryparsamide; il ne recourt à nouveau au mélange qu'en cas de rechutes sanguines. Il obtient, après six mois d'observation:

L. C. R. devenu normal 80 %

L. C. R. amélioré 3 %

Nécessité d'un autre traitement.. 15 %

Décès 2 %

L'APPLICATION PRATIQUE DU TRAITEMENT

La ponction lombaire est le premier geste, et le geste capital, à faire avant d'entreprendre le traitement d'un trypanosé. C'est elle qui montrera l'intégrité ou l'atteinte du névraxe, mesurera le degré des lésions, permettra de choisir le médicament opportun et de suivre son action; c'est enfin elle qui, associée à l'examen du sang, permettra d'affirmer la guérison.

A la ponction lombaire qui indiquera l'état cytochimique du L. C. R. fera suite un examen clinique complet du malade, un examen de fond d'œil, une analyse d'urine.

Deux cas sont possibles:

1. — Le L. C. R. est normal;

2. — Le L. C. R. est pathologique.

1. — *Le L. C. R. est normal*, c'est-à-dire qu'il y a de 0 à 2 cellules et 0 g. 18 d'albumine.

En traitement hospitalier on utilisera, si l'état général du malade est bon, soit l'orsanine à hautes doses et sous surveillance attentive, soit les synergies ou les associations émétique-atoxyl, ou moranyl-atoxyl, suivant l'état du rein. Si l'état général est déficient, on utilisera l'orsanine à dose croissante, ou la synergie moranyl-tryparsamide, dans laquelle la tryparsamide a une action remarquable sur l'état général.

En traitement itinérant, on fera, soit deux séries d'atoxyl ou d'orsanine à un mois d'intervalle, soit une association atoxyl orsanine.

Les examens du sang et du L. C. R. peuvent montrer trois évolutions:

- soit la guérison;
- soit la rechute: réapparition du trypanosome dans le sang: il faudra alors user d'association ou de synergie moranyl-orsanine, ce dernier protégeant le névraxe;
- soit l'évolution progressive avec altération du L.C.R.

2. — *Le L. C. R. est altéré.*

1) L'altération est légère (5 à 20 cellules, légère hyperalbuminose). En pratique hospitalière, suivant que l'état général sera ou non touché, on fera les synergies moranyl-orsanine, moranyl-tryparsamide ou de l'orsanine seule.

En pratique itinérante, on fera, si l'état général est bon, deux séries d'orsanine à un mois d'intervalle; dans le cas contraire, l'association orsanine-tryparsamide sera indiquée.

2) L'altération est importante.

Ces malades seront toujours hospitalisés, car le traitement sera toujours long et souvent décevant.

On emploiera alors la synergie moranyl-tryparsamide, ou, si le rein est déficient, les associations émétique ou orsanine-tryparsamide.

Dans le cas de malades cachectiques à état général très touché, il faudra, en même temps qu'une médication symptomatique appropriée faire une cure prudente et progressive de tryparsamide. Si les résultats de la première série sont favorables, il faudra continuer la cure tryparsamique, de façon à imprégner le sujet et à lui assurer sinon la guérison, du moins une assez longue survie.

En cas de chimio-résistance, il faudra faire des cures successives et variées des divers trypanocides, en se souvenant des propriétés remarquables du moranyl.

La conduite à tenir en présence des accidents thérapeutiques a été esquissée lors de l'étude des médicaments trypanocides.

De Marqueissac résume ainsi ce qu'il faut attendre du traitement :

« Toute atteinte définitive du névraxe est difficile, sinon impossible à guérir. Toute atteinte hémolymphatique peut et doit guérir ».

C'est dire la nécessité d'un diagnostic précoce.

LA GUÉRISON DANS LA TRYPANOSOMIASE HUMAINE

Il y aurait beaucoup à dire sur les tests de guérison de la trypanosomiase, qui peut présenter des rechutes sanguines ou une évolution vers la méningo-encéphalite, après des périodes de latence parfois très longues.

Certains auteurs admettent que la guérison est acquise lorsque, pendant cinq ans, le sujet ne présente plus de parasites et que son L. C. R. reste normal.

D'autres, avec Dupouy, pensent que l'on peut admettre la guérison dans les conditions suivantes :

Trois mois après la fin du premier traitement, si le sang est négatif, on fait une ponction lombaire.

Il faut attendre trois mois, car il y a des réactions méningées d'origine thérapeutique (Barlovatz).

Si cette ponction lombaire est négative, repos de six mois. On refait alors trois ponctions lombaires à six mois d'intervalle. Si elles sont toutes négatives, le sujet est déclaré guéri,

Une très grande prudence est toujours de mise dans l'appréciation des résultats du traitement de la trypanosomiase.

Certains médicaments, comme l'atoxyl et l'orsanine, donnent des résultats différents, suivant les régions (Reynes et Trinquier).

• Le moranyl a une action plus constante.

Il est facile, dans certaines régions, de négativer certains malades, alors que c'est chose très difficile dans d'autres contrées. Ceci doit dépendre, pour un stade donné de l'évolution, du terrain plus ou moins favorable sur lequel évolue le trypanosome et aussi du trypanosome.

C'est là toute la question des races chimio-résistantes que Van Hoof et ses collaborateurs ont, entre autres, bien étudiée.

Ils ont montré l'influence individuelle de l'hôte vertébré sur la possibilité de créer des races chimio-résistantes. « Certains individus seulement favorisent la mutation du trypanosome sous l'influence de doses subcuratives ».

Il est possible que le passage sur un vertébré autre que l'homme (porc) modifie aussi cette résistance qui se transmet cycliquement.

On comprend toute l'importance de cette notion de chimio-résistance lorsqu'on sait qu'en moyenne 24 % des trypanosomes sont arséno-résistants au Congo Belge, d'une façon d'ailleurs très variable suivant les régions; de 9 % à Léopoldville, cette résistance est de 75 % au Chenal:

Aussi, dans certains cas, tous les médicaments employés donnent des résultats assez décevants. C'est alors qu'on a intérêt à utiliser les divers médicaments, suivant les formules données ci-dessus: association, synergie, sans cependant pouvoir être sûr d'un heureux résultat final.

CONCLUSION

Nous avons essayé de montrer dans ce travail:

1° Que nous possédions actuellement, dans les médicaments classiques: atoxyl, orsanine, tryparsamide, émétique et moranyl, des armes puissantes contre la *Trypanosomiase* à Gambiense.

2° Que nous ne possédions pas, en dehors de l'acide triazine arsinique, encore à l'étude, de médicaments capables d'agir aux deux périodes de la maladie.

3° Que, par suite de l'existence de races chimio-résistantes et de l'absence de produits agissant aux deux périodes, il fallait employer des médicaments en association ou en synergie, soit d'emblée, soit après échec des médicaments employés isolément.

4° Que l'on pouvait compter sur au moins 80 % de guérison en période d'invasion et environ 45 % en période nerveuse.

BIBLIOGRAPHIE

ABRÉVIATIONS: *B. S. P. E.* = Bulletin de la Société de Pathologie Exotique.

A. I. P. = Annales de l'Institut Pasteur.

B. I. P. = Bulletin de l'Institut Pasteur.

AUBERT. — Grossesse et Trypanosomiase. *B. S. P. E.*, 1915.

BERTRAND. — Essai du mélange anthiomaline-moranyl dans le traitement de la trypanosomiase humaine. *B. S. P. E.*, 8 juin 1938.

BOISSEAU. — Le traitement de la trypanosomiase à l'I. P. de Brazzaville. *Rev. Col. Méd. et Chirg.*, 15 juin 1935.

BONNET. — Sur l'efficacité de la tryparsamide chez les trypanosomés en 2^e période. *B. S. P. E.*, 1934, p. 659.

BOWESMAN. — Court rapport sur l'usage du 44 diamidinostilbène dans le traitement de la maladie du sommeil de l'homme. *Ann. of. Trop. Med.*, décembre 1940.

FRIEDHEIM. — L'acide triazine arsinique dans le traitement de la maladie du sommeil. *A. I. P.*, août 1940, t. 65, p. 108.

FUNKE et collaborateurs. — Sur les propriétés trypanocides de quelques dérivés de l'éthylène diamine. *B. S. P. E.*, 1942, p. 210.

FUNKE-BOVET-MONTZIN. — Sur quelques dérivés de l'éthylène diamine à action trypanocide. *A. I. P.*, décembre 1943, p. 358.

GALLAIS. — Les formes neuro-psychiques de la Trypanosomiase africaine. *Les grandes endémies tropicales*, 1939, Vigot, édit.

HARDING. — Essais de la 44 diamidinostilbène au traitement de la maladie du sommeil à Gadau North Nigeria. *Ann. of Trop. Med.*, septembre 1940.

JAMOT. — La maladie du sommeil au Cameroun. *B. S. P. E.*, 1925, p. 762.

JOANY. — Notes sur le traitement du Kala Azar par les diamidines. *Thèse Montpellier*, 1944.

- LAIGRET et BLANCHARD. — Premiers essais du 309F dans quelques trypanosomiasés expérimentales et humaines. *B. S. P. E.*, 1925.
- LAIGRET. — Traitement de la trypanosomiasé humaine par la tryparsamide. *A. I. P.*, 1926, p. 173.
- LAUNOY et LAGODSKY. — Documents relatifs à l'activité trypanocidé de quelques dianinides. *B. S. P. E.*, 1940, p. 320.
- LAVÉРАН et MESNIL. — Trypanosomes et trypanosomiasés. Masson, 1912.
- LEDENTU et DAUDÉ. — Essai de traitement de la trypanosomiasé humaine par le 270. *F. A. I. P.*, 1926, p. 830.
- LEDENTU. — Quelques résultats éloignés du traitement de la maladie du sommeil. *A. I. P.*, 1927.
- LETENTU et PELTIER. — Les maladies transmissibles observées dans les colonies françaises et les territoires sous mandat pendant 1934. *Annales Méd. et Pharm. Colon.*, 1936, p. 562.
- LEDENTU et VAUCÉL. — Nouveaux essais de traitement de la maladie du sommeil par le tryparsamide. *A. I. P.*, 1927, p. 1200.
- LEFROU. — Essai de traitement de la maladie du sommeil à la 2^e période. *A. I. P.*, 1923, p. 294.
- LORE et MARTY. — De l'efficacité de la tryparsamide chez les trypanosés en 2^e période. *B. S. P. E.*, 1933, p. 959.
- LOURIE et YORKE. — Studies in Chemotherapy. *Annales of Tropical Medicine and parasitology*, 2 août 1938, p. 201.
- Studies in Chemotherapy. *Annales of Trop. Med. And parasitology*, 30 décembre 1939, p. 289.
- MARTIN et LEBŒUF. — La trypanomiasé humaine, in *Traité de Pathologie exotique de Graal et Clarac*, t. III, p. 302. Paris, 1912.
- MARTY. — Sur le traitement par la tryparsamide des trypanosomés en 2^e période, *B. S. P. E.*, 1934, p. 663.
- MARQUEISSAC (DE). — Contribution à l'étude et à l'emploi du 270F dans le traitement de la trypanosomiasé humaine. *B. S. P. E.*, 1932, p. 252.
- Propriété de 309F dans la thérapeutique curative de la trypanosomiasé humaine. *B. S. P. E.*, octobre 1932, p. 898.
- Emploi des principaux médicaments spécifiques dans le traitement de la maladie du sommeil et utilisation de ces médicaments dans les traitements associés. *Gazette hebdomadaire des Sciences Médicales de Bordeaux*, janvier 1935, p. 56; février 1935, p. 67.
- MASSEGUIN. — Quelques règles de traitement à propos de la maladie du sommeil. *Marseille Médical*, sept. 1938, p. 253.

- MILLOUS et MAURY. — Sur le traitement de la trypanosomiase au Cameroun par la tryparsamide. *B. S. P. E.*, 1934, p. 665.
- MILLOUS. — Le traitement de la maladie du sommeil au Cameroun. *Ann. de Méd. et Pharm. coloniales*, 1936, p. 966.
- Traitement de la trypanosomiase humaine à Gambienne. *Presse Médicale*, sept. 1938, p. 1375.
- MURAZ. — Etat actuel du traitement chimiothérapique de la maladie du sommeil. *Les grandes endémies tropicales*, 1932, Vigot, édit.
- Le traitement standard de la maladie du sommeil. *B. S. P. E.*, 1931, p. 530.
- Résultats résumés d'une organisation de lutte contre la maladie du sommeil. *Presse Médicale* 1942, 30 juillet, 20 juin, 4 juillet.
- Résultats thérapeutiques obtenus en trypanosomiase humaine en A. O. F. et au Togo. *B. S. P. E.*, 1942, p. 367.
- MURAZ et VAISSEAU. — Des divers types d'arséno-résistances dans les traitements actuels en A. E. F. de la maladie du sommeil. *B. S. P. E.*, 1932, p. 260.
- OUZILLEAU et LEFROU. — Le traitement de la maladie du sommeil par l'aloxy. Sa réglementation. *A. I. P.*, 1923, p. 275.
- Rapport de la Commission de la maladie du sommeil. *B. S. P. E.*, 1931, p. 757.
- REYNES et TRINQUIER. — Quelques résultats du traitement de la trypanosomiase humaine dans un centre de brousse. *B. S. P. E.*, 1938, p. 955.
- SICÉ. — Contribution à l'étude du 270F appliqué au traitement de la trypanosomiase humaine. *A. I. P.*, août 1930, p. 212.
- L'I. P. de Brazzaville et la trypanosomiase humaine. *B. S. P. E.*, 1931, p. 5.
- Remarque sur la conception actuelle du traitement dans la trypanosomiase humaine. *B. S. P. E.*, juillet 1930, p. 721.
- A propos de quelques échecs de l'action trypanocide des composés arsenicaux. *B. S. P. E.*, 1931, p. 660.
- Conception actuelle du traitement de la méningo encéphalite trypanosomique. *Marseille Médical*, sept. 1933, p. 253.
- La trypanosomiase humaine en Afrique intertropicale, 1935, Vigot, édit.
- SICÉ et MERCIER. — Trypanosomiase nerveuse et tuberculose. A propos d'un double échec de la cure tryparsamique. *B. S. P. E.*, 1934, p. 924.
- SICÉ et TORRESI. — Application des synergies médicamenteuses au traitement de la trypanosomiase humaine. *B. S. P. E.*, 1938, p. 946.

- TRÉFOUEL. — De la chimiothérapie antiprotozoaire à la chimiothérapie antibactérienne. *B. I. P.*, 1938, p. 385.
- TRINQUIER. — Traitement de la trypanosomiase chez l'Européen. *Médecine Tropicale*, 1942, p. 732.
- VAMOS. — Traitement des trypanosomès dans un secteur du Moyen Chari. Etude de 2.705 observations. *B. S. P. E.*, 1936, p. 1015.
- VAUCEL et SALUN. — Thérapeutique et prophylaxie de la trypanosomiase en A. E. F. *B. S. P. E.*, 1931, p. 834.
- VAUCEL et BOISSEAU. — Résultat éloigné du traitement de la trypanosomiase humaine à forme méningée par la tryparsamide. *B. S. P. E.*, 1931, p. 528-3.
- L'action du moranyl dans l'arséno résistance de la trypanosomiase humaine. *B. S. P. E.*, mars 1931, p. 374.
- VAN HOOF HENRARD et PEEL. — Contribution à l'épidémiologie de la maladie du sommeil au Congo Belge. *Ann. Soc. Belg. Méd. Trop.*, 1938, p. 143.
- W. YORKE. — Recent Work on Chemotherapy of Protozoal infection. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg.*, 1940, p. 463.
-

S E R M E N T

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

En ma qualité de Censeur de tour,
j'ai lu la Thèse ayant pour titre:

*Les traitements actuels de la try-
panosomiase à Gambiense,*

par Roger d'HAUSSY.

Je pense que la Faculté peut en
permettre l'impression.

Montpellier, le 9 mars 1944.

Le Professeur,
JANBON.

VU :

Montpellier, le 9 mars 1944.

Le Doyen,
GIRAUD.

Vu et permis d'imprimer:

Montpellier, le 9 mars 1944.

Le Recteur,
BOUSSAGOL.

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées, doivent être considérées comme propres à leur auteur et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

